[Aus dem Bakteriologischen Laboratorium des Städt. Krankenhauses Am Urban, Berlin. Vorstand: Prof. Dr. L. Michaelis.]

Ueber den Mechanismus der Komplementbindungen.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

Von

P. Skwirsky
aus Ekaterinoslaw (Rußland).

ACAD.
MED. BAT.
BL.

Tag der Promotion: 3. Mai 1910.

Berlin 1910

158

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. **Kraus.**

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. V. Heft 5.

Meinem Vater

und

dem Andenken meiner seligen Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0108

Die Arbeiten von Ferrata[1]), dann von Hans Sachs und Teruuchi[2]), von Brand[3]), Hecker[4]) haben zu ganz neuen Ergebnissen über die Konstitution des Komplementes geführt. Sie erwiesen in erster Linie übereinstimmend, daß das Komplement, unter bestimmten Umständen, in zwei Komponenten zerfällt. Jeder einzelnen von diesen Komponenten fehlen die Eigenschaften, die für das Komplement sonst charakteristisch sind. Nur der einen Komponente — dem von Brand so genannten „Mittelstück" — kommt die Eigenschaft zu, sich unmittelbar an die vom Immunkörper beeinflußten, sensibilisierten Blutkörperchen zu verankern, während das „Endstück" nur dann seine Affinität zu den Blutkörperchen äußert, wenn zuvor das Mittelstück gebunden ist. Um einen kurzen Ausdruck für solche mit Ambozeptor und „Mittelstück" beladenen Blutkörperchen zu haben, wurde dann der Name „persensibilisierte" Blutkörperchen gewählt [L. Michaelis und P. Skwirsky[5])]. Es verhalten sich also die beiden Komponenten des Komplementes in ihren Beziehungen zueinander und zu den sensibilisierten Blutkörperchen (wie vielleicht noch in manchen anderen Beziehungen) genau so, wie das ganze Komplement resp. das Mittelstück

1) Ferrata, Die Unwirksamkeit des Komplementes in salzfreien Lösungen und ihre Ursachen. Berl. klin. Wochenschr., 1907, No. 13.

2) H. Sachs und Teruuchi, Die Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium. Ebenda, 1907, No. 16, 17, 19.

3) Brand, Ueber das Verhalten des Komplementes bei der Dialyse. Ebenda, 1907, No. 34.

4) Hecker, Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie, 1907.

5) L. Michaelis und P. Skwirsky, Berl. klin. Wochenschr., 1910, No. 4.

zu dem Ambozeptor und mit dem Ambozeptor beladenen Blutkörperchen. Es ist somit ein Zustand denkbar, wo die eine Komponente des Komplements gebunden sein kann, namentlich das Mittelstück, ohne daß auch das Endstück in Aktion tritt. Wenn man die beiden Gruppen des Komplements im Sinne Ehrlichs — die haptophore und zymotoxische — berücksichtigt, so würde dann dem „Mittelstück" die vermittelnde Rolle zukommen — haptophore Gruppe, während das Endstück der eigentlich wirksamen, der zymotoxischen Gruppe entsprechen würde.

Eine der Grundeigenschaften des Komplementes ist bekanntlich seine Thermolabilität: es wird seine Wirksamkeit vollständig aufgehoben nach $^1/_2$-stündigem Erwärmen auf 55° C. Es entstand bald die Frage, wie sich denn diese beiden Komponenten in dieser Beziehung verhalten. Die Beantwortung fiel aber verschieden aus. Während nach Ferrata das „Mittelstück" gegenüber dem $^1/_2$-stündigen Erwärmen auf 55° sich stabil zeigte, erwiesen sich nach den eingehenden Untersuchungen von Brand (l. c. p. 13) das End- und Mittelstück in gleichem Maße thermolabil.

Ohne auf die Entscheidung dieser prinzipiell wichtigen und interessanten Frage einzugehen, soll hier nur kurz folgendes mitgeteilt werden. Wenn man nämlich das Verhalten des Mittelstückes gegenüber dem $^1/_2$-stündigen Erhitzen auf 55° nach seiner Bindung mit sensibilisierten Blutkörperchen prüft, so erweist es sich thermostabil.

Folgender Versuch soll zur Erläuterung dieses Verhaltens dienen (siehe p. 3).

Es können nun die Bindungs- und Wirkungsbedingungen der beiden Komponenten verschieden sich gestalten. Zur Illustrierung eines derartigen Verhaltens soll hier nur ein Beispiel angeführt werden. Während bei einer bestimmten sauren Reaktion des Mediums die Hämolyse trotz der ungehinderten Bindung des Ambozeptors völlig ausbleibt[1]) und daraus zunächst die Konsequenz gezogen wird, daß das Kom-

1) L. Michaelis und P. Skwirsky, Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Bd. 4, 1909, Heft 3.

Versuch I[1]).

A	B	C	D	E
Persensibilisierte Blutkörperchen (entsprechend 0,5 ccm einer 5-proz. Aufschwemmung) in 1,5 ccm 0,85-proz. ClNa aufgeschwemmt u. im Wasserbade auf 55° ½ St. erhitzt	Wie in A	Entsprechend wie in A sensibilisierte Blutkörperchen ½ St. auf 55° erhitzt	Komplement (1/10) 0,5 ccm ½ Std. auf 55° erhitzt	„Endstück"-enthaltende Flüssigkeit ½ St. auf 55° erhitzt
sodann zugesetzt:				
„Endstück" enthaltende Flüssigkeit	½ St. auf 55° erhitztes Komplement	„Endstück" enthaltende Flüssigkeit	a) „Endstück" enth. Flüssigkeit b) Sens. Blutkörperchen	Persensibilisierte Blutkörperchen
Resultat: Vollst. Hämolyse in 20′	Resultat: 0	Resultat: 0	Resultat: 0	Resultat: 0

plement durch die ungünstige Reaktion an seiner Bindung gehindert wird, stellt es sich bei weiteren genaueren Untersuchungen heraus, daß stark sensibilisierte Blutkörperchen eine erhöhte Affinität nur zu einer Komponente des Komplements äußern und es schließlich, trotz des Ausbleibens der Hämolyse, zur Bindung des Mittelstücks allein kommt, während das Endstück in der sauren Lösung bleibt[2]). Wenn man nun in solchem Fall abzentrifugiert und der Abguß keine Komplementeigenschaften zeigt, und andererseits die Blutkörperchen in 0,85-proz. NaCl-Aufschwemmung ungelöst bleiben, so würde man, ohne Berücksichtigung der komplexen Konstitution des Komplementes, ohne weiteres die Zerstörung des Komplementes annehmen.

1) Genaueres über die Methode der Darstellung von persensibilisierten Blutkörperchen und Endstücken findet sich p. 4 und in den zitierten Arbeiten von L. Michaelis und P. Skwirsky.

2) L. Michaelis und P. Skwirsky, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 1910, Heft 5.

Es ergibt sich daraus zunächst der wichtige Schluß, daß aus dem Ausbleiben der typischen Komplementwirkung nicht ohne weiteres auf das Fehlen seiner **beiden** Komponenten zu schließen ist. Wenn bei irgendeinem Vorgang, sei es Präzipitation, Bakteriolyse oder Hämolyse, Komplement verbraucht wird, so könnte es sich um die Bindung des ganzen Komplementes, wie auch um den Verbrauch des Mittelstückes allein handeln. Wenn nun die übliche Prüfung auf „Komplementablenkung" vorgenommen wird, so würde dann in beiden Fällen das Reagens auf freies Komplement — die sensibilisierten Blutkörperchen — ungelöst bleiben. Es ist aber ohne weiteres klar, daß, wenn in einem Falle der Komplementschwund auf Bindung des ganzen Komplementes, seiner beiden Komponenten beruht, bei einer anderen Komplementablenkungsreaktion aber nur das Mittelstück gebunden wird, so muß daraus der Schluß gezogen werden, daß diese beiden Reaktionen zwar äußerlich analog, aber in Wirklichkeit nicht identisch sind.

Es soll nun in den vorliegenden Untersuchungen unter Berücksichtigung der neu gewonnenen Erfahrungen von der komplexen Konstitution des Komplementes, sein Verhalten bei den verschiedenen Bindungsreaktionen, wie verschiedenen Einflüssen gegenüber näher geprüft werden. Ehe ich zur Beschreibung einzelner Versuche übergehe, möchte ich noch kurz die in diesen Versuchen immer angewandte, von L. Michaelis und P. Skwirsky angegebene Methode beschreiben, die in verhältnismäßig einfacher Weise das isolierte Arbeiten mit persensibilisierten, d. h. mit Ambozeptor und Mittelstück des Komplementes beladenen Blutkörperchen ermöglicht.

Werden nämlich, wie oben schon erwähnt, hoch sensibilisierte (etwa 40—60-fach l. D.) Blutkörperchen in einem bestimmten sauren Medium (H-Ionen-Konzentration $= 3{,}8 \cdot 10^{-6}$ entsprechend der durchschnittlichen Reaktion sauren Harns) mit Komplement zusammengebracht, so bleibt die Hämolyse aus. Es bindet sich aber das Mittelstück des Komplementes an die sensibilisierten Blutkörperchen, und wenn nun abzentrifugiert wird, so können die so gewonnenen

persensibilisierten Blutkörperchen als Reagens auf die andere Komponente des Komplementes, das Endstück, dienen, denn sie werden von einer Flüssigkeit, die das Endstück allein enthält, ebensogut gelöst wie sensibilisierte Blutkörperchen vom ganzen Komplement.

$\frac{1/7 \text{ norm. prim. Natriumphosphat}}{1/7 \text{ norm. sekund. Natriumphosphat}} = {}^{16}/_{1}$

davon	1,0 ccm
Blutkörperchen	0,5 „
Ambozeptor 40- bis 50-fach l. D.	0,5 „
Komplement ($^{1}/_{10}$)	0,5 „

1 St. bei 37° unter Umschütteln. Zentrifugiert.
Bodensatz = persensibilisierte Blutkörperchen.

Die Phosphatlösungen sind am besten immer frisch (alle 5—7 Tage) zu bereiten, da sonst durch Zersetzung des Glases, Kohlensäure der Luft, Fäulnisbakterien etc. die Reaktion der Phosphatlösungen eine geringe Verschiebung erleidet, die für den Ausfall der Versuche von wesentlicher Bedeutung sein kann.

Außerdem ist sorgfältig darauf zu achten, daß die Blutkörperchen, die zur Gewinnung von persensibilisierten verwendet werden, ganz intakt, frisch sind, da sonst das saure Phosphatgemisch schädigend auf die Blutkörperchen wirken kann.

Die in den folgenden Versuchen gebrauchten persensibilisierten Blutkörperchen enthalten im allgemeinen, wo nichts angegeben ist, etwa 50-fach lösende Ambozeptordosen und Mittelstück entsprechend 0,1 Komplement auf 1,0 ccm Blutkörperchen (5 Proz.). Als freies und reines „Endstück“ wurden meistens die Abgüsse von stark, unter gegebenen Verhältnissen absolut positiver Wassermannscher Reaktion benutzt (s. nächstes Kapitel).

Der Nachteil der eben beschriebenen Methode zur Gewinnung von persensibilisierten Blutkörperchen ist nur, daß man genötigt ist, mit großen Ambozeptormengen zu operieren. Es müssen dann natürlich in einzelnen Fällen die angewandten Komplementmengen entsprechend bemessen werden, ebenso wie in den Kontrollversuchen (sensibilisierte anstatt persensibilisierte) die Ambozeptordosen genau entsprechend hoch angewandt werden.

1. Das Verhalten des Komplementes bei den spezifischen Komplementbindungsreaktionen.

a) Bei der Wassermannschen Reaktion.

Wenn man, nachdem die Wassermannsche Reaktion einen stark positiven Ausfall zeigt (d. h. die Hämolyse, bei bestimmten Komplement- und Ambozeptormengen, völlig ausbleibt), die obenstehende Flüssigkeit abzentrifugiert — oder einfach abgießt nach dem Absetzen der Blutkörperchen —, so enthält diese Flüssigkeit kein Komplement mehr im gewöhnlichen Sinne. Wir konnten aber zeigen[1]), daß diese Flüssigkeit, auch in dem Fall, daß sie keine Komplementeigenschaften gegenüber noch so stark sensibilisierten Blutkörperchen zeigt, eine rasche, energische Hämolyse bewirkt bei Zusatz zu „persensibilisierten", d. h. zu mit Ambozeptor und „Mittelstück" beladenen Blutkörperchen. Es gestaltet sich ein derartiger Versuch folgendermaßen:

Versuch II.

Inaktiviertes Syphilitikerserum	0,1
Alkohol-Extrakt von norm. Menschenherz (1:4)	0,5
0,85-proz. ClNa-Lösung	0,4
Komplement ($^1/_{15}$)	0,5
1 Stunde bei 37°. Zugefügt: Ambozeptor 40—50-fach lösende Dosis	0,5
5-proz. Blutkörperchenaufschwemmung	0,5

1 Stunde im Brutschrank, wiederholt geschüttelt.

Resultat: Keine Hämolyse.

Zentrifugiert. Die obenstehende, völlig wasserklare Flüssigkeit zu persensibilisierten Blutkörperchen.

Resultat: Vollständige Hämolyse binnen 10 Min.

Es ergibt sich zunächst aus diesem Versuch, daß bei der positiven Wassermannschen Reaktion, unter bestimmten Verhältnissen, das Ausbleiben der Hämolyse auf dem Verbrauch, „Ablenkung", einer Komponente des Komplementes, und zwar des „Mittelstückes", beruht. Wird nun das Endstück überhaupt nicht verbraucht oder besteht nur ein quantitativer Unterschied, so daß das „Endstück" zwar nicht in dem Maße wie das Mittelstück, aber immerhin doch verbraucht

1) L. Michaelis und P. Skwirsky, Berliner klin. Wochenschrift, 1910, No. 4.

wird? Mit anderen Worten: Besteht ein quantitativer Unterschied oder eine qualitative Auswahl bei der Vernichtung einer der beiden Komponenten des Komplementes?

Wie wir im folgenden sehen werden, ist die Entscheidung dieser Frage gewissermaßen von prinzipieller, ausschlaggebender Bedeutung für den Vergleich des Verhaltens des Komplementes bei verschiedenen anderen Komplementbindungsreaktionen.

Es wurde nun folgender Weg zur Untersuchung eingeschlagen. Wenn man einen hämolytischen Versuch mit extrem hohen Ambozeptormengen ausführt, so genügen schon verhältnismäßig kleine Komplementmengen, um vollständige Hämolyse zu erzielen. Es verhalten sich die Komplement- und Ambozeptormengen — bis zu einer bestimmten Grenze — umgekehrt proportional bei der spezifischen Hämolyse. Bei Anwendung von maximal hohen Ambozeptordosen (z. B. 20-, 40-, 60-fach) genügt schon ca. $^1/_{10}$—$^1/_{15}$ derjenigen Komplementmenge, die zur Erzeugung von Hämolyse bei nur „einfach lösender" Ambozeptordosis nötig ist.

Ich verfuhr nun folgendermaßen. Es wurde ein hämolytischer Versuch ausgeführt bei hoch sensibilisierten Blutkörperchen unter Anwendung einer bestimmten aber überschüssigen Komplementmenge. Nachdem die Hämolyse vollständig war, wurde das Ganze wiederum mit ebenso hoch sensibilisierten Blutkörperchen [1]) versetzt usw. Es trat wiederholt Hämolyse ein — bis der weitere Zusatz des aufgelösten hämolytischen Systems zu frisch sensibilisierten Blutkörperchen keine Hämolyse mehr ergab, was den endgültigen Verbrauch des ganzen Komplementes anzeigte.

In einem Parallelversuche wurde zunächst die Wassermannsche Reaktion unter gleichen Bedingungen, d. h. unter Anwendung derselben Komplement- und Ambozeptormengen, wie im eben beschriebenen Versuche, ausgeführt. Nachdem hier die Hämolyse vollständig ausgeblieben war, wurde zentrifugiert und der Abguß zu entsprechend persensibili-

1) Die Blutkörperchen wurden vorher sensibilisiert, dann zentrifugiert und nur die Bodensätze verwendet, um eine bedeutende Aenderung des Volumens zu vermeiden.

sierten Blutkörperchen zugesetzt, nach eingetretener Hämolyse das Ganze wiederum mit persensibilisierten Blutkörperchen versetzt etc. etc. Es trat Hämolyse mindestens ebensoviele Male hintereinander wie im ersten Versuch ein — in manchen Fällen noch öfter.

In diesen, wie in allen folgenden Versuchen wurde 5-proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung, als Komplement verschiedenfach verdünntes, frisches Meerschweinchenserum, und als Immunkörper vorbehandeltes Kaninchenserum benutzt. Für die Wassermannsche Reaktion wurden vorher ausprobierte, stark hemmende Syphilitikersera verwendet.

Versuch III.

A		B	
Inakt. Syphilitikerserum	0,1	Komplement ($^1/_{15}$)	0,5
Alkohol. Herzextrakt ($^1/_4$)	0,5	0,85-proz. ClNa-Lösung	1,0
0,85-proz. ClNa-Lösung	0,4		
Komplement ($^1/_{15}$)	0,5		

1 Stunde bei 37°.	1 Stunde bei 37°.
Das Ganze zu 50-fach sensibilisierten Blutkörperchen (0,5).	
Resultat: Keine Hämolyse.	
Zentrifugiert. Abguß zu:	1) Das Ganze zu entsprechend sensibilisierten (50-fach) Blutkörperchen (0,5).
1) „persensibilisierten" Blutkörperchen (0,5).	
Resultat: Nach 15 Min. komplette Lösung.	Resultat: Nach 20 Min. komplette Lösung.
2) Das Ganze zu persensibilisierten Blutkörperchen (0,5).	2) Das Ganze zu ebenso sensibilisierten Blutkörperchen (0,5).
Resultat: Nach 25 Min. komplette Lösung.	Resultat: Nach 45 Min. komplette Lösung.
3) Das Ganze zu persensibilisierten Blutkörperchen (0,5)	3) Das Ganze zu sensibilisierten Blutkörperchen (0,5).
Resultat: Komplett in 1 Std.	Resultat: Spur Hämolyse in 2 Std.
4) Das Ganze zu persensibilisierten Blutkörperchen.	4) 0.
Resultat: 0.	

Aber auch dann, wenn man mit den kleinsten Mengen von Komplement die Wassermannsche Reaktion ausführt, z. B. nur mit dem 5. Teil derjenigen Komplementmenge, die bei Verwendung eines bestimmten Syphilitikerserums noch vollständige Hemmung der Hämolyse (bei gegebenen Ambo-

zeptor- und Blutkörperchenmengen) ergibt, auch dann erweisen sich die Abgüsse komplettierend für persensibilisierte Blutkörperchen. Natürlich muß diese Komplementmenge so bemessen werden, daß sie für die Hämolyse der entsprechend sensibilisierten Blutkörperchen vollständig ausreicht (s. Kontrolle).

Versuch IV.

A		B	
Inakt. Syphilitikerserum	0,1	Dasselbe Serum wie in A	0,1
Alkohol. Herzextrakt ($^1/_4$)	0,5	Alkohol. Herzextrakt	0,5
0,85-proz. ClNa-Lösung	0,4	0,85-proz. ClNa-Lösung	0,4
Komplement ($^1/_{10}$)	0,5	Komplement ($^1/_{40}$)	0,5
Nach 1-stünd. Aufenthalt bei 37° das Ganze zu 50-fach sensibilisierten Blutkörperchen.		Nach 1 Std. zu persensibilisierten Blutkörperchen.	
Resultat: Keine Hämolyse.		Resultat: Komplett gelöst in 40 Min.	
		Kontrolle:	
		Komplement ($^1/_{40}$)	0,5
		0,85-proz. ClNa-Lösung	1,5
		50-fach sensib. Blutkörperchen	0,5
		Resultat: Komplette Lösung in 1 Stunde.	

Es ergibt sich zunächst mit aller Deutlichkeit aus diesen Versuchen, daß es sich bei der Komplementablenkungsreaktion, wie sie durch „Antigen“ (Alkohol-Normal-Herzextrakt) + Antistoff (Luetikerserum) zustande kommt, um einen Verbrauch nur einer Komponente des Komplementes, und zwar des Mittelstückes allein, handelt. Das Endstück dagegen bleibt frei, quantitativ und unbeschädigt in Lösung und kann bei Zusatz zu persensibilisierten Blutkörperchen komplettierend wirken.

Wir besitzen bei der absolut positiv ausfallenden Wassermannschen Reaktion in dem Gemische Komplement — Serum — Extrakt — eine Flüssigkeit, die reines Endstück enthält und als solches für methodische Zwecke benutzt werden kann.

Wie nun aus den folgenden Versuchen zu ersehen sein wird, kann dieses Verhalten des Komplementes bei der Wassermannschen Reaktion in gewissem Sinne wesentlich zur theoretischen Erläuterung der Reaktion beitragen. Seitdem nämlich

zuerst Levaditi und Marie[1]), Landsteiner, Müller und Pötzl[2]) nachgewiesen haben, daß die Wassermannsche Luesreaktion auch ebensogut gelingt, wenn man anstatt des wässerigen Extraktes einer syphilitischen, Spirochäten enthaltenden Leber wässerige Auszüge aus normalen Organen benutzt, und es sich schließlich durch die Untersuchungen einer ganzen Reihe von Forschern — Levaditi und Yamanouchi[3]), L. Michaelis[4]), K. Landsteiner, B. Müller und O. Pötzl[5]), Porges und Meyer[6]) — herausstellte, daß das von Wassermann und seinen Mitarbeitern[7])[8]) ursprünglich supponierte Spirochätenantigen in Wirklichkeit durch jedes Organlipoid ersetzt werden kann, wurde die Spezifität der bei der Reaktion beteiligten Agentien angezweifelt. Es wurde von manchen Autoren, besonders von Bauer, Seligmann u. a. die Vermutung ausgesprochen, daß die Komplementbindung, die ja sonst für das Zusammentreffen von Antigen-Antikörper charakteristisch ist[9]), bei der Wassermannschen Luesreaktion auf einer nicht spezifischen physikalischen Absorption des Komplementes beruht. Einerseits lenken die syphilitischen Sera für sich allein etwas ab, zweitens tun es noch in höherem Maße die Extraktlipoide und so ergebe sich eine einfache unspezifische Summationswirkung auf das Komplement, die eine „echte" Komplementablenkung im Sinne von Bordet-Gengou vortäusche.

---

1) Levaditi und Marie, Les „anticorps syphilitics" dans le liquide cephalorhachidien des paralyt. généraux et des tabétiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 21, 1907.

2) Landsteiner, Müller und Pötzl, Wien. klin. Wochenschr., 1907.

3) Levaditi und Yamanouchi, Le sérodiagnostic de la Syphilis. Soc. Biol., T. 53.

4) L. Michaelis, Berlin. klin. Wochenschr., 1907, No. 35.

5) Landsteiner, Müller und Pötzl, Zur Frage der Komplementbindung bei Syphilis. Wiener klin. Wochenschr., 1907.

6) Porges und Meyer, Berl. klin. Wochenschr., 1907.

7) A. Wassermann, C. Bruck und A. Neisser, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis.

8) A. Wassermann, Neisser, Bruck und Schlucht, Weitere Mitteilung über den Nachweis spezifischer luetischer Substanzen durch Komplementverankerung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, 1906.

9) Gengou, Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuménoides. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 16, 1902.

Ohne zunächst auf die Frage der „Echtheit“ oder „Unechtheit“ der bei der Luesreaktion beteiligten Antigene und Antikörper einzugehen, soll hier das Verhalten des Komplements bei der anderen Antigen-Antistoffreaktion noch einer Prüfung unterworfen werden.

b) Das Verhalten des Komplements bezw. beider seiner Komponenten bei der „Tuberkulin-Anti-tuberkulin“-Komplementbindung.

Die Untersuchung geschah in derselben Weise, wie bei der Wassermannschen Reaktion geschildert. Es wurden stark positiv reagierende Sera eventuell mit Tuberkulin vorbehandelter Patienten für die Ausführung der Ablenkungsreaktionen benutzt.

Versuch V.

1	2	3	4
In.-Serum a 0,1 Neu-Tuberk. Koch-Bac.-Em. ($^1/_{10}$) 0,5 Kompl. ($^1/_{20}$) 0,5 0,85-proz. ClNa- Lösung 0,4	In.-Serum a 0,1 Neu-Tuberk.- Koch-Bac.-Em. ($^1/_{10}$) 0,5 Kompl. ($^1/_{20}$) 0,5 0,85-proz. ClNa- Lösung 0,4	In.-Serum b 0,1 Neu-Tuberk.- Bac.-Em. ($^1/_{10}$) 0,5 Kompl. ($^1/_{15}$) 0,5 0,85-proz. ClNa- Lösung 0,4	In.-Serum b 0,1 Neu-Tuberk. Bac.-Em. ($^1/_{10}$) 0,5 Kompl. ($^1/_{15}$) 0,5 0,85-pr. ClNa- Lösung 0,4
1 Stunde bei 37°			
Dazu: Persensibilis. Blutkörperch. 0,5	Dazu: Sensibilisierte (entsprechend 1) Blutkörperch. 0,5	Dazu: Persensibilis. Blutkörperch. 0,5	Dazu: Sensibilisierte Blutkörperch. 0,5
Res.: Komplette Lösung n. 15 Min.	Resultat: 0	Res.: Komplette Lösung in 15 Min.	Resultat: 0

Nun lenken häufig die positiv reagierenden Sera Tuberkulöser oft schon für sich allein das Komplement in bedeutendem Maße ab[1]). Es war daher von besonderem Interesse, zu prüfen, wie sich denn in solchen Fällen, d. h. bei der Ablenkung, die auf Rechnung der Sera allein zu beziehen ist, das Komplement verhält. Es wurde für diesen Zweck in folgendem Versuch das Tuberkulose-Immunserum einer mit

1) Untersuchungen über diesen Gegenstand aus dem hiesigen Laboratorium werden demnächst erscheinen.

Tuberkulin vorbehandelten Kuh benutzt, sowie verschiedene Patientensera.

Versuch VI.

A (Serum allein)		B	
Spezif. Tub.-Immunserum K.	0,2	Spezif. Tub.-Immunserum K.	0,1
Komplement ($^1/_{30}$)	0,5	N.-Tub.-Koch-Bac.-Em. ($^1/_{10}$)	0,5
0,85-proz. ClNa-Lösung	1,3	Komplement ($^1/_{30}$)	0,5
		0,85-proz. ClNa-Lösung	0,9
1 Stunde bei 37°			
Dazu:		Dazu:	
50-f. sensibil. Blutkörperchen	(0,5)	50-f. sensibil. Blutkörperchen	(0,5)
Resultat: Keine Hämolyse		Resultat: Keine Hämolyse	
Zentrifugiert			
Abguß + persensibilisierte Blutkörperchen		Abguß + persensibilisierte Blutkörperchen	
Resultat: Komplette Lösung in ca. 35 Minuten		Resultat: Komplette Lösung in ca. 40 Minuten	

Versuch VII.

	Pat.-Serum K. (lenkt an sich allein unbedeutend ab		Pat.-Serum Sch. (lenkt an sich stark ab)		Spez. Tbk. Kuhserum (an sich starke Ablenkung)	
	A	A^1 (Kontr.)	B	B^1 (Kontr.)	C	C^1 (Kontr.)
Inaktiviertes Serum	0,1	0,1	0,25	0,25	0,1	0,1
Neutub.-Koch-Bac.-Emulsion ($^1/_{10}$)	0,5	0,5	**0,0**	**0,0**	0,5	0,5
0,85-proz. ClNa	0,9	0,9	1,25	1,25	0,9	0,9
Komplement ($^1/_{35}$)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nach 1-stündigem Verweilen im Brutschrank.						
	Persens. 0,5	Sensib. 0,5	Persens. 0,5	Sensib. 0,5	Persens. —	Sensib. —
Resultat:	kompl. Lösung	**0**	kompl.	**0**	kompl.	**0**

Es verhält sich also das Komplement bei der Tuberkulin-Antituberkulin-Bindung genau so, wie bei der Luesreaktion. Es ergibt sich außerdem aus diesen Versuchen, daß die Komplementbindung, wie sie

durch das Tuberkuloseimmunserum allein zustande kommt, in derselben Weise sich verhält.

Ich gehe nun zur Prüfung des Verhaltens des Komplementes bei den anerkannt echten Antigen-Antikörperbindungen. Als „echte" Antigene werden nach der bis heute geltenden Auffassung nur Eiweißkörper anerkannt. Denn nur für diese ist der Nachweis erbracht worden — zuerst von Gengou[1]), dem sich dann eine Reihe anderer Forscher anschlossen — daß sie nach Injektion in Tierkörper Ambozeptoren, Antikörper (Bordet-Antikörper) erzeugen können. Die Ambozeptornatur der so erzeugten Antikörper erschloß Gengou aus der Fähigkeit der Komplementbindung bei dem Zusammentreffen mit dem entsprechenden, zur Injektion verwendeten Antigen. Gerade weil diese Hauptcharakteristika der Antigene und Antikörper für die bei der Wassermannschen Reaktion beteiligten Agentien nicht im vollen Maße zutreffen, ist es versucht worden, diese Reaktion aus der Reihe der echten Komplementablenkungsreaktionen auszuschließen, wie oben schon erwähnt.

c) Das Verhalten des Komplements bei der Präzipitation.

Es wurde in diesen Versuchen Kaninchenserum als Präzipitin und Pferdeserum als präzipitable Substanz (Präzipitogen) benutzt.

Versuch VIII.

	A	A^1	B	B^1
Spez. Kaninchenser.	0,1	0,1	0,1	0,1
Pferdeserum ($^1/_{500}$)	0,5	0,5	0,5	0,5
Komplement ($^1/_{20}$)	0,5	0,5	1,0	1,0
0,85-proz. ClNa	0,9	0,9	0,4	0,4
1 Stunde bei 37°.				
	Dazu: Persensibilis. Blutk. (0,5)	Dazu: Sensibilisierte Blutk. (0,5)	Dazu: Persensibilis. Blutk. (0,5)	Dazu: Sensibilisierte Blutk. (0,5)
Resultat:	komplett	0	komplett	komplett

1) Gengou, Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Annales de l'Institut Pasteur, T. 16, 1909.

Versuch IX.

	A	A^1	B	B^1	C	C^1
Spez. Kaninchenser.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Pferdeserum ($^1/_{400}$)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Komplement ($^1/_{30}$)	0,5	0,5	1,0	1,0	1,5	1,5
0,85-proz. ClNa	0,9	0,9	0,4	0,4	0,0	0,0
1 Stunde bei 37°						
	Dazu: Persens. Blutk. (0,5)	Dazu: Sensibil. Blutk. 0,5	Dazu: Persens. Blutk.	Dazu: Sensibil. Blutk.	Dazu: Persens. Blutk. (0,5)	Dazu: Sensibil. Blutk. 0,5
Resultat:	komplett	0	komplett	Sp. gel.	komplett	komplett

Versuch X.

(Pferdeserum, wie in Versuch VIII, in größerer Verdünnung.)

	A	A^1	B	B^1	C	C^1
Pferdeserum $^1/_{100}$	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Kaninchenserum	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Komplement ($^1/_{20}$)	0,5	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1
0,85-proz. NaCl	0,9	0,9	0,2	1,2	1,3	1,3
1 Stunde im Rrutschrank.						
	+ Persens.	+ Sensibil.	+ Persens.	+ Sensibil.	+ Persens.	+ Sensibil.
Resultat:	kompl.	kompl.	kompl.	0	unvollst. Hämol.	0

Wir haben nun einen Ueberblick über die Bindung des Komplements bei drei verschiedenen Reaktionen, wie Präzipitation, Wassermannsche Luesreaktion und Tuberkulin-Antituberkulinbindung. In allen eben genannten Reaktionen fungieren ganz — chemisch wie biologisch — verschiedene Agentien als Antigene und Antikörper. Aber ihnen allen gemeinsam ist, daß sie in letzter Linie doch als spezifische Bindungen zu betrachten sind. Und es verhalten sich beide Komponenten des Komplements, wie aus unseren Versuchen mit Deutlichkeit zu ersehen ist, in ganz analoger Weise bei der Wassermannschen Reaktion wie bei der Präzipitation und bei der Tuberkulin-Antituberkulinablenkung. Gerade dieses allgemeine, gemeinsame Charakteristikum scheint uns dazu geeignet, den abweichenden, speziellen Deutungen der

Komplementbindung bei jeder dieser Reaktionen, besonders aber der Wassermannschen und der Präzipitation, entgegenzutreten. Es bleiben uns die intimsten Vorgänge, die sich bei allen diesen Komplementbindungen abspielen, noch immer verschlossen. Solange wir aber kein genügendes Kriterium zur Unterscheidung aller oben genannten Komplementbindungsreaktionen haben, solange insbesondere die auf Grund der neuesten Erfahrungen über die komplexe Natur des Komplements gewonnenen Tatsachen zu keinem Unterschiede führen, müssen wir daran wenigstens festhalten, daß ein allgemeines, gemeinsames Moment bezw. Gesetz bei allen diesen Reaktionen ausschlaggebend ist für die Natur der Komplementbindung. Wir werden weiter sehen, daß dieses Verhalten des Komplements, wie es für die eben besprochenen Reaktionen typisch ist, für andere Arten von Komplementbindung, in erster Linie für die spezifische Hämolyse, in keiner Weise zutrifft. Die Komplementbindung bei der spezifischen Hämolyse ist es gerade, die von Anfang an, besonders aber in den letzten Jahren, Gegenstand umfangreicher und wertvoller Untersuchungen war. Denn hier, ebenso wie bei der Bakteriolyse, äußert sich die Intervention des Komplementes nicht nur in seinem Verbrauch, sondern in einer sichtbaren Wirkung: Auflösung der Zellen. Und wenn nun als gemeinsames Moment bei allen Komplementbindungsreaktionen der Verbrauch des Komplements gilt, so haben wir eben gesehen, daß in einer Reihe solcher Vorgänge, deren gemeinsames Charakteristikum dasjenige ist, daß sie im allgemeinen Antigen-Antikörperreaktionen darstellen, dieser Verbrauch sich nur auf einen der beiden Faktoren bezieht.

Aus den Untersuchungen der oben erwähnten Autoren [Ferrata[1]), Brand[2])] geht aber unzweideutig hervor, daß die Cytolyse, die sichtbare Wirkung, die Auflösung (spezifische Hämolyse) nur durch die Beteiligung beider Komponenten bedingt sein kann. Mit anderen Worten, es ändert sich der Mechanismus der Komplementbindung bei den „Antigen-Antikörperreaktionen", wenn als Antigen nicht Zellen fungieren

1) Ferrata, l. c.
2) Brand, l. c.

und andererseits die Komplementwirkung sich in einer sichtbaren, physikalischen Reaktion, in der Auflösung von Zellen äußert. Diese Feststellung gibt uns vor allem ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal, das bei der Beurteilung und vergleichenden Analyse der Natur der erwähnten Komplementbindungsreaktionen von wesentlicher Bedeutung sich erweisen kann. Wir werden im weiteren Verlauf unserer Ausführungen noch Gelegenheit haben, auf diese Fragen zurückzugreifen. Zunächst soll hier aber die Komplementbindung bei der spezifischen Hämolyse noch in einem anderen Punkte näher geprüft werden. Denn trotz der als endgültig zu betrachtenden Feststellungen von Ferrata und Brand von der Beteiligung beider Komplementkomponenten bei der spezifischen Hämolyse, drängt sich doch erstens angesichts des von uns festgesetzten Verhaltens des Komplements bei andersartigen spezifischen Komplementbindungen, andererseits aber wegen des so oft hervorgehobenen fermentativen Charakters des Komplements die weitere Frage auf: handelt es sich bei dem Verbrauche des Komplementes im Prozeß der spezifischen Hämolyse nur um eine Beteiligung beider Komponenten durch ihre bloße Anwesenheit wie ein Ferment, oder um einen wirklichen, quantitativen Verbrauch des End- und Mittelstückes? Denn wenn es als vollständig sicher zu betrachten ist, daß das Mittelstück nach seiner Bindung ebenso wie der Immunkörper endgültig verbraucht wird, so könnte es sich so verhalten, daß trotz der Beteiligung auch des Endstückes es sich hier anders verhielte. Mit anderen Worten, wir stellten die Frage auf: Handelt es sich bei der spezifischen Hämolyse um eine Bindung des Mittelstückes allein unter fermentativer Mitwirkung des Endstückes, oder aber werden beide Teile — entgegen anderen Komplementbindungsreaktionen — gleich und quantitativ verbraucht? Es ist schon diese Frage verschiedentlich aufgeworfen worden in bezug auf die Komplementwirkung überhaupt. Manche Autoren glaubten sogar die Fermentnatur des Komplementes endgültig behaupten zu können, und stützten sich dabei besonders auch darauf [vergl. Jul. Kiss[1])],

1) Julius Kiss, Untersuchungen über die Fermentnatur des Komplementes. Zeitschr. für Immunitätsforschung, 1909, Heft 6.

daß bei großen Ambozeptormengen man schon mit minimalen Komplementdosen eine Wirkung bei der Hämolyse erzielen kann. Es verhalten sich nämlich die Ambozeptor- und Komplementmengen umgekehrt proportional bei der spezifischen Hämolyse, wie schon Morgenroth und H. Sachs hervorgehoben haben. Aber dies gilt nur bis zu einer bestimmten, ziemlich engen Grenze, wie wir auch selbst feststellen konnten. Bei Anwendung extrem großer Ambozeptormengen genügt schon etwa der zehnte Teil der sonst notwendigen Komplementmenge zur Erzielung einer Wirkung, aber was die Hauptsache ist, dieses Minimum läßt sich nicht mehr reduzieren, und was noch wichtiger für die Beurteilung der Frage ist, es wird dieses notwendige Minimum bei der Hämolyse endgültig, irreversibel verbraucht.

Bei dieser Sachlage das Komplement einfach als Ferment zu taufen, scheint uns ungerechtfertigt.

Es könnte sich nun aber so verhalten, daß zunächst das ganze Komplement sich z. B. an die roten Blutkörperchen bindet, daß aber nachträglich, nach stattgefundener Wirkung — in diesem Falle Hämolyse — das Endstück wieder frei, unverbraucht erscheint, also um eine intermediäre Bindung des Endstückes, wie sie gerade den echten Fermenten zugeschrieben wird. Wir gehen daher direkt an die Prüfung der Frage heran, die in erster Linie das entscheidende Moment abgibt, nämlich: wird das als Ferment supponierte Endstück bei der spezifischen Hämolyse endgültig verbraucht, oder aber kann es immer wieder gewonnen werden und seine Wirkung gewissermaßen unendlich oft ausüben bei Zugabe zu persensibilisierten, d. h. mit Ambozeptor und Mittelstück des Komplementes beladenen Blutkörperchen?

Wir bedienten uns bei den folgenden Versuchen des gleichen Verfahrens, das schon oben bei der Untersuchung einer verwandten Frage beschrieben und verwendet worden war. Es wird ein hämolytischer Versuch ausgeführt unter Anwendung bestimmter Komplementmengen. Nach stattgefundener Auflösung wird das Ganze zu persensibilisierten Blutkörperchen zugesetzt und bei eintretender Hämolyse das Ganze wiederum mit persensibilisierten Blutkörperchen versetzt und die etwa eintretende Hämolyse beobachtet etc. Zum Ver-

gleich werden parallel, unter Anwendung derselben Komplementmengen, dieselben Versuche mit sensibilisierten Blutkörperchen ausgeführt. Wir bemerken von vornherein, daß sich dabei kein wesentlicher Unterschied zeigte.

Versuch X.

	1	1a	2	2a	3	3a
Komplement ($^1/_{10}$)	0,2	0,2	0,1	0,1	0,05	0,05
Ambozeptor 5-fach	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
5 Proz. Blutkörperchen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
0,85-proz. ClNa-Lösung	1,3	1,3	1,4	1,4	1,45	1,45
	Resultat nach $1^1/_2$ Stunde bei 37° und wiederholtem Schütteln					
	Schl.	Schl.	Hämolyse zu ca. $^1/_2$	Hämolyse zu ca. $^1/_2$	Spur Hämolyse	Spur Hämolyse
	Das Ganze zu Bodensatz von(40-fach) persensibilisierten abzentrifugierten Blutkörperchen 0,5	Das Ganze zu Bodensatz von(40-fach) sensibilisierten abzentrifug. Blutkörperchen (0,5)	Zentrifugiert. Abguß + Bodensatz von persensibilisierten (40-fach) Blutkörperchen (0,5)	Zentrifugiert. Abguß + Bodensatz von sensibilisierten (40-fach) Blutkörperchen (0,5)	Zentrifugiert. Abguß + Bodensatz von persensibilisierten Blutkörperchen	Zentrifugiert. Abguß + Bodensatz von sensibilisierten (40-fach) Blutkörperchen (0,5)
Resultat	kpl. Lösung binnen 20′	komplett gelöst in $^1/_2{}^h$	komplett in 1^h	komplett in $1^1/_2{}^h$	unvollständ. Hämolyse	unvollständ. Hämolyse
	Das Ganze zu Bodensatz von(40-fach) persensibilisierten abzentrifugierten Blutkörperchen	Das Ganze zu Bodensatz von(40-fach) sensibilisierten abzentrifugierten Blutkörperchen	Das Ganze + Bodensatz von persensibilisierten Blutkörperchen	Das Ganze + Bodensatz von sensibilisierten Blutkörperchen	Das Ganze + Bodensatz von persensibilisierten Blutkörperchen	Das Ganze + Bodensatz von sensibilisierten Blutkörperchen
Resultat	**0** (nach 24h)	**0** (nach 24h)	**0** (nach 24h)	**0** (nach 24h)	**0** (nach 24h)	**0** (nach 24h)

Es wurde dieser Versuch unter verschiedenen Modifikationen, bei extrem wechselnden Ambozeptormengen etc. wiederholt ausgeführt und immer zum gleichen Resultat gelangt. Bei Anwendung kleiner Komplementmengen und mittleren Ambozeptordosen kann es zuerst zu unvollständiger oder auch nur spurweiser Hämolyse kommen (siehe Tabelle, Kolumne 3, 3a), aber das ganze Komplement wird trotzdem

Versuch XI.

	1	1a	2	2a
Komplement $^1/_{10}$	0,5	0,5	0,25	0,25
Ambozeptor 1--$1^1/_2$-fache l. D.	0,5	0,5	0,5	0,5
5 Proz. Blutkörperchen	0,5	0,5	0,5	0,5
0,85-proz. ClNa-Lösung	1,0	1,0	1,25	1,25
	Nach ca. $1^1/_4$ Stunden komplett		Nach $1^1/_2$—2 Stunden etwas Hämolyse. Zentrifugiert	
	Das Ganze zu 1) persensibilisierten Blutkörperchen (0,5)	Das Ganze zu 1) sensibilisierten (40-fach) Blutkörper. (0,5)	Der Abguß zu 1) persensibilisierten Blutkörperchen (0,5)	Der Abguß zu 1) sensibilisierten (40-fach) Blutkörperchen
Resultat	kpl. Lösung in 15 - 10′	kpl. Lösung in $^1/_2{}^h$	kpl. Lösung in 1^h	komplett in $1^1/_4$—$1^1/_3{}^h$
	Das Ganze zu 2) persensibilisierten Blutkörperchen (0,5)	Das Ganze zu 2) sensibilisierten Blutkörperchen (40-fach 0,5)	Das Ganze zu 2) persensibilisierten Blutkörperchen	Das Ganze zu 2) sensibilisierten Blutkörperchen (40-fach 0,5)
Resultat	komplett in $^3/_4{}^h$	komplett in 1—$1^1/_4{}^h$	**0**	**0**
	Das Ganze zu 3) persensibilisierten Blutkörperchen (0,5)	Das Ganze zu 3) sensibilisierten Blutkörperchen (40-fach 0,5)		
Resultat	unvollständ. Hämolyse	unvollständ. Hämolyse		
	Zentrifugiert			
	4) Abguß + persensibilisierte Blutkörperchen	4) Abguß + sensibilisierte Blutkörperchen		
Resultat	**0**	**0**		

zuerst noch nicht verbraucht und erst bei Zugabe zu hoch sensibilisierten Blutkörperchen äußert sich die Affinität des Komplementes zu den Blutkörperchen in erhöhtem Maße und es wird nunmehr auch vollständig in seinen beiden Komponenten verbraucht.

Wenn wir nun bedenken, daß es zu den Grundeigenschaften eines Fermentes gehört, 1) daß es auch in kleinsten Mengen noch seine Wirkung entfaltet; 2) aber auch, daß es nach der stattgefundenen Wirkung wieder frei wird und von neuem seine Wirkung ungeschwächt äußert, so trifft das weder für das ganze Komplement, noch für eine seiner Komponenten (speziell das Endstück) zu. Außerdem ist aus diesen Versuchen (X, XI) der Schluß zu ziehen, daß die spezifische Hämolyse, entgegen den oben angeführten Komplementbindungsreaktionen, nur unter quantitativer Beteiligung und Verbrauch des ganzen Komplementkomplexes vor sich gehen kann.

Ein einziger Einwand wäre noch möglich. Das allmähliche Nachlassen der Wirkung des Endstückes könnte darauf beruhen, daß es zwar nicht verbraucht wird, aber durch die Produkte der Hämolyse in seiner Wirkung gehemmt wird. Diese Frage müssen wir bisher noch offen lassen.

Ehe ich nun in der Verfolgung des Komplementbindungsmechanismus bei andersartigen Reaktionen weiter gehe, soll hier kurz ein Versuch angeführt werden, dessen Ausfall zwar, wie wir vorgreifend bemerken wollen, zu keinem bestimmten, sicheren Schluß berechtigt, aber dennoch von bestimmten theoretischen Interesse ist.

Es wurde nämlich die Frage aufgeworfen: ist die einmal stattgefundene Bindung des Mittelstücks an die sensibilisierten Blutkörperchen noch reversibel? Es lag nahe, die Beziehung des Mittelstücks zu den sensibilisierten Blutkörperchen mit derjenigen des Ambozeptors zu frischen Blutkörperchen in Parallele zu setzen. Morgenroth[1]) konnte nämlich zeigen, daß, nachdem Blutkörperchen mit verschieden hohen Ambozeptordosen behandelt waren, sie die Fähigkeit besaßen, frisch hinzugefügte Blutkörperchen mittels des von ihnen aufgenommenen Ambozeptors zu sensibilisieren. Es findet so (nach Morgenroth) ein Ueberspringen des Ambozeptors von den sensibilisierten zu den frisch hinzugefügten Blutkörperchen statt.

1) Morgenroth, Ueber die Bindung hämolytischer Ambozeptoren. Münch. med. Wochenschr., 1903, No. 2.

Dieses Phänomen konnte aber nicht mehr hervorgebracht werden, wenn gleichzeitig mit der Zugabe von frischen Blutkörperchen auch Komplement zugesetzt wird. „Es folgt daraus, daß die Besetzung der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors auch eine erhöhte Haftfähigkeit der cytophilen Gruppe bedingt“ (l. c.). Es wurde nun zunächst versucht, festzustellen, ob, nachdem die Blutkörperchen mit Ambozeptor und Mittelstück beladen waren — also nach der Ehrlich-Morgenrothschen Auffassung, die komplementophile Gruppe des Ambozeptors besetzt ist — ein „Ueberspringen“ des Ambozeptors, eventuell auch des Mittelstücks, auf frisch hinzugefügte Blutkörperchen noch stattfinden kann (Versuch XII). Der Ausfall des diesbezüglichen Versuches zeigt in der Tat, daß diese Möglichkeit vollkommen vorhanden ist.

In einem anderen Versuche (Versuch XIII) wurden dann zu persensibilisierten Blutkörperchen sensibilisierte hinzugefügt, dann „Endstück“ enthaltende Flüssigkeit und nun nachgesehen, ob die frisch hinzugefügten, sensibilisierten Blutkörperchen sich lösen. Es zeigte der Versuch ein negatives Ergebnis. Es ist also die Bindung des Mittelstücks an sensibilisierte Blutkörperchen unter den oben beschriebenen Bedingungen **nicht** reversibel.

Versuch XII.

(Dreimal identisch und mit gleichem Resultat ausgeführt.)

	Kontrolle
Persensibilisierte Blutkörperchen (entsprech. Ambozeptor 40-fach, Kompl. 0,1) 1,0, 2- bis 4mal gewaschen und zentrifugiert. Schließlich aufgeschwemmt in 3,0 ccm 0,85-proz. ClNa-Lösung.	Sensibilisierte Blutkörperchen 1,0 3mal gewaschen, zentrifugiert und in physiologischer ClNa-Lösung aufgeschwemmt.
Dazu: 1,0 ccm frische Blutkörperchen.	Dazu: 1,0 ccm fr. Blutk.
Nach 1 Stunde und wiederholtem Schütteln Komplement ($^1/_{10}$) 1,0	1 Stunde bei 37°, dann Komplement ($^1/_{10}$) 1,0
Resultat: Nach $^1/_2$ Stunde zeigt sich vollständige Hämolyse sowohl der persensibilisierten wie der frisch hinzugefügten Blutkörperchen.	Nach 2 Stunden fast komplette Lösung.

Versuch XIII.

(Dreimal identisch ausgeführt.)

Persensibilisierte Blutkörperchen (0,5) gewaschen, zentrifugiert und in 1,5 ccm 0,85-proz. ClNa-Lösung aufgenommen.

Dazu:

1) 0,5 ccm sensibilisierte (40-fach) Blutkörperchen 1 Stunde bei 37°, dann
2) „Endstück" (entsprechend Komplement 0,1)[1]).

Resultat: Nach 2-stünd. Stehen bei 37° und Schütteln zeigt sich nur eine teilweise Hämolyse, die auf die persensibilisierten Blutkörperchen allein zu beziehen ist.

Es lassen sich aus den eben beschriebenen Versuchen meines Erachtens nach keine bestimmten bindenden Schlüsse ziehen. Einerseits scheint es sich so zu verhalten, daß die Bindung des Komplementmittelstückes nicht nur keine Hemmung für die nachträgliche Reversibilität der Ambozeptorbindung darstellt, sondern eher noch stimulierend, beschleunigend wirkt: es wird der Ambozeptor gewissermaßen noch mobiler (Versuch XII). Dieses Verhalten würde der von Ehrlich und Morgenroth vertretenen Theorie von der direkten Bindung zwischen Ambozeptor und Komplement, von der „Besetzung der komplementophilen Gruppe" in ganz bestimmtem Sinne widersprechen. Andererseits aber muß bei der Beschreibung dieser Versuche noch folgendes in Erwägung gezogen werden. Es sind nämlich die Ambozeptormengen, mit denen die Blutkörperchen in unseren Versuchen beladen sind, unverhältnismäßig hoch, namentlich im Vergleich mit den angewandten Komplement- resp. „Mittelstück"-Mengen. Nun könnte es sich so verhalten, daß zwar durch das Komplementmittelstück (= „haptophore Gruppe") eine bestimmte Zahl der komplementophilen Gruppen besetzt werden, aber es blieben dann noch eine genügende Menge freier, „unbesetzter" Gruppen, die dann das Phänomen der Reversibilität bedingen würden.

Jedenfalls aber ergibt sich aus unseren Versuchen erstens, daß unter bestimmten Umständen die Bindung des Komplementmittelstückes (= haptophore Gruppe des Komple-

1) Man beachte, daß im Verhältnis zu den übrigen Mengen hier das Endstück aus doppelt so viel Komplement angewendet wurde als dem Versuch XII entspricht!

mentes) an die zuvor mit Ambozeptor beladenen Blutkörperchen die Reversibilität der Ambozeptorbindung nicht beeinträchtigt, eher aber noch begünstigt (Versuch XII); zweitens, daß die mit Ambozeptor und Mittelstück beladenen Blutkörperchen zwar den Ambozeptor, nicht aber das Mittelstück an neu hinzugefügte, frische Blutkörperchen abgeben können.

2. Das Verhalten des Komplementes bei der unspezifischen Adsorption.

Ich gehe jetzt zur weiteren Prüfung des Komplementbindungsmechanismus bei noch einer anderen Art von „Bindung", die zwar nicht zu den spezifischen Immunitätsreaktionen gehört, die aber in der neuesten Zeit als Analogon zu den ersteren hingestellt worden ist, nämlich bei der Adsorption.

Es wurde nämlich von verschiedenen Forschern, besonders solchen, deren Forschungsgebiet die Erscheinungen der physikalischen Chemie einschließt, die Ansicht ausgesprochen und auch durch viele Versuche unterstützt, daß die Immunitätsreaktionen mit den Adsorptionserscheinungen und deren Gesetzen in Parallele zu setzen, bezw. zu identifizieren sind.

Besonders aber waren dabei die Bindungsverhältnisse, die einerseits bei der physikalischen resp. chemischen, jedenfalls aber unspezifischen Adsorption der Hämolysine, Agglutinine und Bakteriolysine durch verschiedene Adsorbentien, organischen wie auch unorganischen Ursprungs, andererseits aber bei den spezifischen Bindungen, wie Hämolyse, Bakteriolyse und Agglutination in Betracht gezogen. Aus der vergleichenden Analyse dieser Bindungsverhältnisse wurde dann auch auf die nahe Beziehung dieser Reaktionen geschlossen. Es verhält sich im allgemeinen so, daß es eine ganze Reihe verschiedenartiger Substanzen gibt, die beim Zusammenbringen mit aktivem, komplementhaltigem Serum dessen Aktivität bei den spezifischen Prozessen, sei es Hämolyse oder Bakteriolyse, aufheben. Es wird also das Komplement nicht nur von sensibilisierten Blutkörperchen, von sensibilisierten Bakterien, bei

den Antigen-Antikörperreaktionen verbraucht, sondern von einer ganzen Reihe von Substanzen kolloidaler, organischer, sowie anorganischer Natur.

Landsteiner und v. Eisler[1]), Landsteiner und Stanković[2]) fanden, daß Cholesterin, Kaolin, Protagon, Tristearin komplementbindende Eigenschaften zeigen. Wassermann und Citron[3]) fanden dasselbe für Lecithin, Neutralfette, also ebenfalls für Lipoide. Bang und Forssman[4]) haben dann für die Lipoide des Blutserums und der roten Blutkörperchen die komplementbindenden Eigenschaften festgestellt. Schließlich beschrieb Seligmann[5]) die Komplementabsorption durch chemische Niederschläge indifferenter Natur, wie kolloidale Eisenhydroxydlösung, Mastix + Kochsalz, Gelatine + Schellack etc., und v. Dungern[6]), Edm. Hocke[7]), Wilde[8]) und Hess und Römer[9]) haben die antikomplementäre Wirkung von normalen Organzellen, Netzhautelementen, Bakterienleibern festgestellt.

Alle diese Befunde machten es wahrscheinlich, daß die Bindung des Komplementes, wie sie z. B. bei der spezifischen Hämolyse sich äußert, ebenfalls eine der Adsorption ähnliche, wenn nicht identische Erscheinung ist. Wie wir nun gesehen haben, unterscheidet sich gerade die Komplementbindung bei der Hämolyse von andersartigen, ebenfalls von uns oben beschriebenen Komplementbindungsreaktionen in einem wesentlichen Punkte: es wird hier, bei der spezifischen Hämolyse, das ganze Komplement verbraucht, während bei den anderen,

---

1) Landsteiner und v. Eisler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, p. 309.

2) Landsteiner und Stanković, ebenda, p. 25.

3) Wassermann und Citron, Zeitschr. f. experimentelle Therapie, Bd. 4, 1907.

4) Bang und Forssman, Hofmeisters Beiträge, Bd. 8, 1906.

5) Seligmann, Berl. klin. Wochenschr., 1907.

6) v. Dungern, Beiträge zur Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr., 1900.

7) Edm. Hocke, Ueber Komplementbindung durch Organzellen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1903.

8) Wilde, Ueber die Beeinflussung der Alexinwirkung durch Adsorption. Arch. f. Hygiene, Bd. 44, 1902.

9) Hess und Römer, Experimentelle Untersuchungen über Antikörper der Netzhautelemente. Arch. f. Augenh., Bd. 54.

ebenfalls spezifischen Reaktionen nur das Mittelstück gebunden und verbraucht wird. Wenn aber die Bindung des Komplementes an die sensibilisierten Blutkörperchen mit der unspezifischen Adsorption seitens verschiedenartiger Substanzen, wie Lipoide, Kaolin etc. zu vergleichen ist, so müßte es sich hier ebenso wie bei der spezifischen Hämolyse verhalten.

Es wurden für die vorliegenden Versuche Gehirnsubstanz als Lipoid und Kaolin gebraucht. Wir möchten aber von vornherein bemerken, daß die Versuche mit Gehirnsubstanz nicht ganz eindeutig zu bewerten sind, und zwar aus folgenden Gründen. Die von mir verwendete Gehirnemulsion (von Meerschweinchen) ergab auch in verhältnismäßig großen Dosen nur sehr schwache Komplementabsorption. Da aber anzunehmen ist, daß die persensibilisierten Blutkörperchen etwas weniger (wenn auch nur unbedeutend) Komplement zur Auflösung brauchen als sensibilisierte, so konnte der Vergleich bei sehr kleinen Komplementmengen nicht ganz beweisend sein. Wir führen aber trotzdem, der Vollständigkeit halber, auch diese Versuche an.

Versuch XIV.

Gehirn von Meerschweinchen wird fein verrieben, in 6-fachem Volumen 0,85-proz. ClNa-Lösung aufgenommen, ca. 4 Stunden geschüttelt (Schüttelapparat), dann die groben Partikelchen durch 2—3-fache Gazelage filtriert und die Emulsion nun in verschiedenen Mengen mit verdünntem Komplement bei 37° zusammengebracht.

Hämolytische Eigenschaften zeigte die Emulsion nicht.

A.

	1	1a	2	2a	3	3a
Gehirnemulsion	2,0	2,0	1,0	1,0	0,5	0,5
Komplement ($^1/_{25}$)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
0,85-proz. ClNa-Lösung	0,0	0,0	1,0	1,0	1,5	1,5

1 Stunde bei 37° geschüttelt

	+ Persens. Blutk.	+ Sensibil. (40-f.) Blutk.	+ Persens. Blutk.	+ Sensibil. Blutk.	+ Persens. Blutk.	+ Sensibil. Blutk.
Resultat:	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.

B.

	1	1a	2	2a	3	3a	4	4a
Gehirnemulsion	3,0	3,0	2,0	2,0	1,0	1,0	0,5	0,5
Komplement ($^1/_{50}$)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
0,85-pr. ClNa-Lös.	0,0	0,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,5	2,5
1 Stunde bei 37° geschüttelt								
	+ Pers. (0,5)	+ Sens. (0,5)	+ Pers.	+ Sens.	+ Pers.	+ Sens.	+ Pers.	+ Sens.
Resultat:	kompl.	0	kompl.	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.

Kaolinversuch (XV).

Tabelle A.

	1	1a	2	2a	3	3a	4	4a
0,85-proz. ClNa-Lös.	0,15 g	0,15 g	0,1 g	0,1 g	0,05 g	0,05 g	0,03 g	0,03 g
Komplement ($^1/_{10}$)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Kaolin	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
20—30 Minuten geschüttelt, alsdann zentrifugiert und die Abgüsse zu:								
	Pers. Blutk. 0,5	Sens. Blutk. (40-f.)	Pers. Blutk. 0,5	Sens. Blutk. 0,5	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.	Pers. Blutk.	Sens. Blutk
Resultat:	**0**	**0**	**0**	**0**	etwas gelöst	etwas Häm.	kmpl.	kmpl.

Tabelle B.

	1	1a	2	2a	3	3a	4	4a
Kaolin	0,15	0,15	0,1	0,1	0,05	0,05	0,03	0,03
Komplement ($^1/_{10}$)	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
0,85-proz. ClNa-Lös.	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
$^1/_2$ Stunde geschüttelt, dann zentrifugiert und die Abgüsse versetzt mit 0,5								
	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.	Pers. Blutk	Sens. Blutk.
Resultat:	**0**	**0**	**0**	**0**	kmpl.	kmpl.	kmpl.	kmpl.

Tabelle C.

	1	1a	2	2a	3	3a
Kaolin	0,2	0,2	0,15	0,15	0,1	0,1
Komplement ($^1/_{10}$)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
0,85-proz. ClNa-Lösung	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
$^1/_2$ Stunde geschüttelt, dann zentrifugiert und die Abgüsse zu 0,5; 40-f.						
	Pers. Blutk.	Sensib. Blutk.	Persensib. Blutkörp.	Sensibilis. Blutkörp.	Pers. Blutk.	Sensib. Blutk.
Resultat:	0	0	teilweise Hämolyse	teilweise Hämolyse	kmpl.	kompl.

Tabelle D.

(Bei saurer Reaktion.)

Die saure Reaktion wurde durch eine bestimmte Quantität (1 ccm) von $^1/_7$-n. prim. Natriumphosphat erzielt und dann nach dem Abzentrifugieren von Kaolin die saure Reaktion wieder durch Zusatz von ebensoviel sekundärem Natriumphosphat aufgehoben, um dadurch die etwa eintretende Hämolyse zu ermöglichen.

	1	1a	2	2a	3	3a	4	4a
Kaolin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
$^1/_7$-n. Na	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,9
0,85-pr. ClNa-Lös.	0,4	0,4	1,4	1,4	0,4	0,4	1,4	1,4
Komplement ($^1/_{10}$)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6

$^1/_2$ Stunde geschüttelt, dann zentrifugiert, die sauren Abgüsse durch Zusatz von je 1 ccm $^1/_7$-n. sekundären Natriumphosphats neutralisiert, die anderen Abgüsse von je 1 ccm alle auf das gleiche Volumen gebracht und nun die Abgüsse versetzt mit 0,5 ccm (40-f.).

	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.	Pers. Blutk.	Sens. Blutk.
Resultat:	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle E.

(Bei alkalischer Reaktion.)

Die alkalische Reaktion wurde durch eine bestimmte Quantität von $^1/_7$-normalem (isoton.) sekundärem Natriumphosphat erzielt und dann nach dem Abzentrifugieren wurde zu den alkalischen Abgüssen etwas vom sauren Phosphat zugesetzt, um dadurch die Hämolyse günstiger zu gestalten.

	1	1a	2	2a	3	3a	4	4a
Kaolin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
$^1/_7$ n. Na_2	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0
0,85 % ClNa	0,4	0,4	1,4	1,4	0,4	0,4	1,4	1,4
Komplem. $^1/_{10}$	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6

$^1/_2$ Stunde (geschüttelt). Zentrifugiert.

Zu den alkalischen Abgüssen (von 1, 1 a, 3, 3 a) je 0,5 ccm $^1/_7$ n. primären Natriumphosphats, zu den Abgüssen (2, 2 a, 4 a, 4) ebensoviel 0,25-proz. ClNa-Lösung.

Alsdann die Abgüsse versetzt mit 0,5 ccm

	Pers. Blutk.	Sensib. Blutk.	Pers. Blutk.	Sensib. Blutk.	Pers. Blutk.	Sensib. Blutk.	Pers. Blutk.	Sensib. Blutk.
Resultat:	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	kmpl.	kmpl.

Tabelle F.

(Bei erhöhter Konzentration.)

Es wird die komplementhaltende Flüssigkeit in erhöhter, hypertonischer Konzentration (5-proz. ClNa-Lösung) mit Kaolin zusammengebracht, dann nach dem Abzentrifugieren die Abgüsse mit destilliertem Wasser zum Zweck der Verdünnung versetzt etc.

	1	1a	2	2a	3	3a
Kaolin	0,2 g	0,2 g	0,1 g	0,1 g	0,05 g	0,05 g
5-proz. ClNa-Lös.	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Kompl. in 5-proz. ClNa-Lös. ($^1/_{10}$)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7

$^1/_2$ Stunde geschüttelt, vom Kaolin abzentrifugiert.

	Zum Abguß Aq. dest. 3,0 + Persens. Blutk.	Zum Abguß Aq. dest. 3,0 + Sensibil. Blutk.	Zum Abguß Aq. dest. 3,0 + Persens. Blutk.	Zum Abguß Aq. dest. 3,0 + Sensibil. Blutk.	Zum Abguß Aq. dest. 3,0 + Persens. Blutk.	Zum Abguß Aq. dest. 3,0 + Sensibil. Blutk.
Resultat:	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

Die Beurteilung dieser Versuche ergibt in der Hauptsache eine auffallende Analogie, die zwischen der Komplementbindung bei der spezifischen Hämolyse einerseits und Adsorption durch Kaolin andererseits existiert. In beiden Fällen, durch Kaolin, wie durch sensibilisierte Blutkörperchen wird das Komplement in beiden seinen Komponenten vollständig verbraucht resp. adsorbiert.

Dieses analoge Verhalten erstreckt sich nicht, wie wir aus den Tabellen D und F gesehen haben, auf den Einfluß der Reaktion resp. Konzentration des Mediums, dabei ist aber noch folgendes in Erwägung zu ziehen. Wir haben in den Versuchen (Tabelle D) eine nur leicht saure Reaktion des Mediums angewandt. Diese Reaktion bewirkt zwar bei der spezifischen Hämolyse vollständiges Ausbleiben der Komplementbindung, aber wenn die Blutkörperchen maximal sensibilisiert sind, so wird doch trotz der sauren Reaktion des Mediums das Verhalten des Komplementes ein anderes: es äußert sich die Affinität des Komplementes zu den hoch sensibilisierten Blutkörperchen in so starkem Maße, daß, wenn auch nicht das

ganze Komplement, so doch das Mittelstück gebunden wird [1]). Wenn man also die Verhältnisse der Komplementbindung einerseits bei der spezifischen Hämolyse, andererseits durch Kaolin bei gleich saurer Reaktion des Mediums [2]) betrachtet, so ergibt sich, daß eine Analogie, wenn auch nicht vollständige, auch hier sich geltend macht, wenn man hochsensibilisierte Blutkörperchen und Kaolin gegenüberstellt. Es bleibt aber natürlich noch ein qualitativer Unterschied bestehen: hier, bei den hochsensibilisierten Blutkörperchen bindet sich bei saurer Reaktion des Mediums nur das Mittelstück des Komplementes, das Kaolin absorbiert, unter gleichen Bedingungen das ganze Komplement. Ebenso verhält es sich bei der erhöhten Salzkonzentration (F) des Mediums: es wird das Komplement, wenigstens nicht das ganze, von sensibilisierten Blutkörperchen dabei nicht gebunden, dagegen wird es von Kaolin absorbiert.

Was die alkalische Reaktion betrifft, so wird das Komplement in beiden Fällen von Kaolin und sensibilisierten Blutkörperchen gebunden resp. absorbiert.

Schlußbetrachtungen.

Wenn wir nun zunächst von dem Einflusse des Mediums, dem bei der spezifischen Hämolyse eine große Rolle zukommt, absehen, so ergibt sich im wesentlichen folgendes. Während in einer Reihe von Komplementbindungsreaktionen, wie Präzipitation, Wassermannsche Luesreaktion, Tuberkulin-Antituberkulinreaktion nur das Mittelstück des Komplementes verändert, verbraucht wird, läßt sich bei der Bindung des Komplementes durch sensibilisierte Blutkörperchen, andererseits aber auch durch Kaolin ein qualitativer Unterschied feststellen, indem hier der ganze Komplementkomplex, Mittel- und Endstück, gebunden bezw. verbraucht werden.

1) Michaelis und Skwirsky, l. c.

2) Eine stärker saure Reaktion bei den Kaolinversuchen wäre insofern ungünstig, als dann die notwendige Umkehrung der Reaktion erschwert wäre und außerdem ein schädlicher, zerstörender Einfluß auf die Blutkörperchen sich im hohen Maße geltend machen würde.

Wenn nun weiter berücksichtigt werden muß, daß sowohl bei den zuerst erwähnten Komplementbindungsreaktionen, wie bei der spezifischen Hämolyse es sich in der Hauptsache um Antigen-Antikörperreaktionen handelt — und dieses das gemeinsame Moment für alle diese Reaktionen abgibt — so wird das abweichende Verhalten des Komplementes um so auffallender.

Es besteht aber andererseits zwischen der Hämolyse und den sonstigen Antigen-Antikörperreaktionen ein wichtiger Unterschied, dem bei der Beurteilung dieser Verhältnisse vielleicht nicht die letzte Rolle zukommt.

Es sind uns zwar die intimen Beziehungen zwischen der sichtbaren Wirkung des Komplementes auf den Vorgang der Cytolyse, der sichtbaren Auflösung der Blutkörperchen oder Bakterien und seiner Bindung bei den Antigen-Antikörperreaktionen verborgen. Sicher ist aber, daß es sich bei der Cytolyse um zwei **besondere** Reaktionen handelt. Erstens um die Bindung von Antigen (Blutkörperchen resp. Stromata der Blutkörperchen, Bakterienleiber) und Antikörper (Ambozeptor resp. Stromataantikörper) und diese Reaktion ist den anderen Antigen-Antikörperreaktionen, wo als Antigene Eiweiße etc. fungieren, an die Seite zu stellen. Zweitens aber handelt es sich hier noch um einen anderen Vorgang, nähmlich um die Auflösung der Zellen, Blutkörpercheu oder Bakterien — und dies ist das neu hinzukommende Moment, im Vergleich zu den allgemeinen, nicht cellulären Antigen-Antikörperreaktionen. Es ging zwar Gengou[1]) bei seinen Untersuchungen, die zur Entdeckung der Komplementablenkungsreaktionen führten, von dem Leitgedanken aus: „De même que les sensibilatrices des sérums antimicrobiens et hémolytiques fixent l'alexine des sérums normaux frais sur les microbes ou les globulas qui ont été injectés aux animaux, de même les sensibilatrices des sérums non anticellulaires fixent cette alexine sur les substances qui ont amené leur fabrication.“ Wir konnten aber feststellen, daß dies nur bis zu einem gewissen Grade gelten kann: es wird bei allen Antigen-Antikörperreaktionen im

1) Gengou, Annales de l'Institut Pasteur, T. 16, 1902.

Sinne Gengous, bei der also das Komplement sich beteiligen kann — bei cellulären wie nichtcellulären — das Mittelstück des Komplementes gebunden. Aber nun, nach der Bindung des Mittelstücks, hört die Analogie auf: es wird von den Blutkörperchen dann auch das Endstück verbraucht und damit tritt gleichzeitig die oben erwähnte, **zweite** Reaktion auf: die Auflösung der Blutkörperchen.

Es soll nun aus diesen Feststellungen folgender Schluß gezogen werden. Die Komplementbindung bei allen Arten von Antigen-Antikörperreaktion — bei denen überhaupt eine solche in Betracht kommt — äußert sich ausschließlich in der Fixation des Mittelstücks, wobei das Endstück vollständig frei, unverbraucht bleibt. Bei der Reaktion Blutkörperchen + Immunserum bindet sich, sofern es den typischen Antigen-Antikörperreaktionen entspricht, ebenfalls zunächst das Mittelstück des Komplementes. Diese spezifische Affinität des Mittelstücks zu dem Komplex Blutkörperchen + Antikörper (Ambozeptor) äußert sich unter anderem in dem von uns schon festgestellten Umstande, daß, wenn bei ungünstiger, saurer Reaktion des Mediums keine Hämolyse eintritt, es trotzdem zur Bindung des Mittelstücks **allein** kommt bei Anwesenheit von viel Ambozeptor. Nachdem das Mittelstück sich an die sensibilisierten Blutkörperchen bindet, kommt es bekanntlich ebensowenig zur Auflösung der Blutkörperchen, wie es nach der Bindung des Ambozeptors geschieht. Erst die Intervention des Endstückes steht in direktem Zusammenhange mit diesem Vorgang der Auflösung.

Welche Beziehungen zwischen der Bindung des Mittelstückes an sensibilisierte Blutkörperchen und der erst nach diesem Vorgang ermöglichten Bindung und Wirkung des Endstückes bestehen, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden. Jedenfalls sind die beiden Komponenten des Komplementes an, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, **gesonderten Reaktionen** beteiligt.

Die vorliegenden Untersuchungen gestatten auch in einem gewissen Sinne Stellung zu nehmen zu der Frage: Wird das

Endstück — wie Brand (l. c.) in weiterer Uebertragung der Ehrlichschen Auffassung annimmt — an eine haptophore Gruppe des Mittelstückes gebunden oder aber bewirkt die Bindung des Komplement-„Mittelstückes“ eine „Umstimmung“ des ganzen Blutkörperchenkomplexes derart, daß dieses nunmehr seine Affinität zum Endstück äußert ohne direkte Vermittelung einer haptophoren Gruppe des Mittelstückes.

Daß zwischen Mittel- und Endstück an sich, bei der Beteiligung an den spezifischen Reaktionen, keine hohe Bindungsaffinität besteht, beweisen vor allem die „Komplementablenkungsreaktionen“. Es wird hier das Mittelstück quantitativ vom Endstück getrennt.

Daß nun das Mittelstück gerade durch Bindung an die sensibilisierten Blutkörperchen seine Avidität zu dem Endstück erhöhen sollte, ist eine recht gezwungene Annahme.

Vielmehr ist es plausibler, anzunehmen, daß das Protoplasma der Blutkörperchen selbst durch Beladung mit dem Mittelstück die Aviditätserhöhung zum Endstück erfährt.

Ohne die Annahme einer „Aviditätserhöhung“ irgendeiner haptophoren Gruppe infolge der Bindung des Komplementmittelstückes kommen wir nicht aus, wenn wir überhaupt im Ehrlichschen Bilde bleiben wollen.

Daß diese haptophore Gruppe gerade dem Mittelstück angehöre, wie Brand und Hans Sachs es wollen, ist wenig wahrscheinlich.

Wenn wir nun die weitere Frage aufstellen: worauf beruht die Bindung des Endstückes an die persensibilisierten Blutkörperchen, so haben wir es zunächst nicht mehr nötig, einen spezifischen Bindungsprozeß hier anzunehmen. Von der Natur der schon erwähnten „Umstimmung“ der Blutkörperchen kann zuerst noch nicht mit Sicherheit geurteilt werden, aber die „Kräfte“, denen bei der Bindung des Endstückes eine vielleicht ausschlaggebende Rolle zukommt, können schon näher erkannt, bezeichnet werden.

Das Verhalten des Komplementes bei der Adsorption durch Kaolin macht es in höchstem Maße wahrscheinlich, daß es sich hier, namentlich bei der Bindung des End-

stückes, um eine adsorptionsähnliche Erscheinung handelt.

Aus den Untersuchungen von L. Michaelis und P. Rona[1]), von L. Michaelis und Ehrenreich[2]), sowie von L. Michaelis[3]) ergibt sich, daß verschiedene Fermente durch verschiedenartige Adsorbentien, wie Kohle, Kaolin etc. quantitativ ihren Lösungen entzogen werden können. Als Vorbedingung dafür fanden die genannten Autoren das elektrochemische Verhalten, die elektrischen Ladungen. Es muß das Vorzeichen des Absorptionsstoffes der Ladung der absorbierenden Substanz entgegengesetzt sein.

Das in unseren Versuchen verwendete Kaolin besitzt ein elektrochemisches Adsorptionsvermögen, das sich nur auf Stoffe mit bestimmter elektrischer Ladung, nämlich nur auf basische Stoffe bezieht. Es kommen also bei der Adsorption durch Kaolin einzig elektrochemische Kräfte in Betracht, im Gegensatz zu den mechanischen Adsorptionen.

Es spricht nichts mehr dagegen, daß — wenigstens die Bindung des Endstückes durch persensibilisierte Blutkörperchen — der Bindung durch Kaolin ganz analog ist. Auch hier würde dann den elektrochemischen Kräften die ausschlaggebende, die Hauptrolle zukommen.

Wir wollen aber einem Mißverständnis vorbeugen. Es soll nicht etwa das Wesen der spezifischen Bindung durch eine einfache elektrochemische Adsorption erklärt werden, sondern im Gegenteil, es soll zunächst die Bindung des Endstückes als ein nichtspezifischer Prozeß hingestellt werden.

Bei den spezifischen Prozessen, bei der Beziehung des Komplementes zum Immunkörper und zu den vom Immunkörper beeinflußten, sensibilisierten Substanzen muß zu den manchmal auch vorhandenen elektrischen Gegensatzlichkeiten der beiden Stoffe noch eine besondere, chemische Affinität hinzukommen.

1) L. Michaelis und P. Rona, Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 1907.
2) L. Michaelis und Ehrenreich, ebenda, Bd. 7, 1908.
3) L. Michaelis, ebenda, Bd. 7, 1908, p. 488.

Es würde dann das Wesen der spezifischen Affinitäten zwar in der Hauptsache auf chemische Affinitäten zurückzuführen sein [1]) — im gewissen bestimmten Gegensatz zu der auf elektrochemischen Kräften allein beruhenden Bindung des Endstückes —, den elektrochemischen Kräften aber eine besondere, gewissermaßen „umstimmende", auslösende Rolle bei den spezifischen Immunitätsprozessen zukommen.

Zusammenfassung.

Das Verschwinden des Komplements unter verschiedenen Bedingungen beruht auf verschiedenen Ursachen:

1) Bei der gewöhnlichen Hitze-Inaktivierung verschwindet das ganze Komplement [2]).

2) Bei der Adsorption des Komplements durch Suspensionen (Kaolin) verschwindet das ganze Komplement.

3) Bei den spezifischen „Komplementablenkungen", sowohl bei der Präzipitinreaktion, wie bei der Luesreaktion, wie bei der Tuberkulin-Antituberkulinreaktion, wie bei den eigenablenkenden Seren mancher tuberkulöser Individuen, verschwindet nur das Mittelstück, während das Endstück quantitativ frei bleibt.

4) Bei der Hämolyse verschwindet bei neutraler, sowie alkalischer Reaktion das ganze Komplement, bei saurer Reaktion, wo die sichtbare Hämolyse gehemmt wird, verschwindet nur das Mittelstück durch Bindung an die Blutkörperchen.

5) Hiermit ist ein prinzipieller Unterschied der „spezifischen Komplementbindung" und der gewöhnlichen „Adsorption des Komplements" festgestellt.

Herrn Professor L. Michaelis sage ich meinen verbindlichsten Dank für die wertvolle Unterstützung bei dieser Arbeit.

---

1) L. Michaelis, „Physikalische Chemie der Kolloide" im „Handbuch der physikalischen Chemie" von Korany, p. 452—453.

2) Komplementmittelstück, welches nicht frei, sondern an sensibilisierte Blutkörperchen gebunden ist, wird dagegen bei 55° nicht zerstört.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3728

Lebenslauf.

Ich, Peter (Pesach) Skwirsky, Sohn des Kaufmanns Benjamin Skwirsky, bin 1883 geboren. Nachdem ich die Realschule zu Ekaterinoslaw absolvierte und in Petersburg eine „Ergänzungsprüfung“ ablegte, studierte ich zuerst an der Technischen Hochschule zu Charkow. Im Jahre 1904 entschloß ich mich für das Studium der Medizin, wurde in Jena immatrikuliert, außerdem verbrachte ich 5 Semester in Straßburg i. E. und schließlich die 3 letzten klinischen Semester in Berlin.

Meine akademischen Lehrer waren: Bier, Bumm, Chiari, Flügge, Ernst Haeckel, Heubner, Franz Hofmeister, Hildebrand, Greef, Ewald, Fehling, Kraus, Krehl, Moritz, Madelung, Orth, Ohlshausen, Schmiedeberg, Schwalbe, Passow, v. Tabora, Weidenreich.